

Nuovi approcci per la riabilitazione dell'arto superiore paretico dopo ictus cerebrali

Carlo D. AUSENDA¹, Rossella PAGANI², Valentina ALBERTINO¹, Antonino Michele PREVITERA²

¹ U.O.C. Riabilitazione Specialistica, Ospedale San Carlo Borromeo - ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

² Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, U.O.C. Riabilitazione Specialistica, Ospedale San Paolo - ASST Santi Paolo e Carlo, Milano.

Abstract

Il deficit funzionale dell'arto superiore è una tra le più invalidanti sequele dello stroke. Esso gioca, infatti, un ruolo fondamentale nelle attività della vita quotidiana (ADL) e nella vita sociale e lavorativa. Per fronteggiare questa problematica, negli ultimi anni sono state introdotte nuove metodiche riabilitative.

Questa revisione si propone di fornire una sintesi dei nuovi approcci riabilitativi, sulla base di un'analisi della letteratura, con riferimento alle evidenze e alle prove di efficacia, distinguendo i risultati nelle diverse fasi del percorso riabilitativo (*acuta, subacuta, cronica*).

È stata condotta una ricerca bibliografica, estesa al periodo gennaio 2013-luglio 2018. Sono stati selezionati 124 studi relativi a Trial Clinici, che avessero come oggetto pazienti adulti (> 18 anni) affetti da ictus cerebrali, riabilitati con le seguenti metodiche: Action Observation Training (AOT), Bilateral Transfer (BT), Bio-feedback (BF), Constraint Induced Motor Therapy (CIMT), Mirror Therapy (MT), Realtà Virtuale (VR), Robot Assistance (RA), Stimolazione Elettrica Funzionale e Neuromuscolare (FES e NMES) e Stimolazione Transcranica con Correnti Dirette (tDCS).

La revisione ha evidenziato che la letteratura non è esaustiva, né omogenea circa le metodiche analizzate.

I dati più rilevanti sono quelli relativi alla CIMT in fase cronica e alla MT in fase subacuta. Altri dati interessanti sono stati evidenziati per la MT in fase cronica e per la FES e NMES in fase cronica. I risultati meno significativi

invece sono stati riscontrati con l'utilizzo della VR in fase subacuta, della RA in fase cronica e della tDCS in fase subacuta.

Parole chiave: ictus, riabilitazione, emiplegia, arto superiore, Action Observation Training, Bilateral Transfer, Biofeedback, Constraint-induced movement therapy, Mirror Therapy, Realtà virtuale, Robot Assistance, Stimolazione Elettrica Funzionale e Neuromuscolare, FES, NMES, Stimolazione Transcranica con Correnti Dirette, tDCS.

1. INTRODUZIONE

Il deficit motorio dell'arto superiore è una delle conseguenze che interferisce pesantemente con la vita quotidiana e sociale dei pazienti che hanno riportato un ictus. Per questo motivo, gli arti superiori sono considerati strutture fondamentali della specie umana¹.

A tale riguardo, basti pensare che tra gli elementi che caratterizzano l'*homo sapiens*, oltre alla dentatura non specializzata, la vista tricromatica, il linguaggio e la bipedia, tre fattori specifici riguardano l'arto superiore: la conduzione della spalla, la prono-supinazione dell'avambraccio e il pollice opponibile, che consente la presa di precisione della mano, condizione fondamentale per l'evoluzione della tecnologia, cioè della capacità tipica dell'Uomo di riuscire a costruire oggetti per rendere più facile e vantaggiosa l'interazione con l'ambiente.

La riabilitazione dell'arto superiore è, pertanto, una delle tappe principali del processo di recupero funzionale del paziente cerebroleso.

A tal fine, in letteratura sono descritte diverse tecniche. Gli operatori del settore, però, non sempre aderiscono a una specifica metodica sulla base di una scelta, basata sul confronto delle evidenze scientifiche che sostengono le varie tecniche, ma spesso la scelta della metodica è operata sulla base dell'abitudine o sulla propria esperienza personale.

Negli ultimi anni le tecniche riabilitative sono state molto influenzate dalle scoperte nell'ambito della neurofisiologia, in particolare della neuroplasticità. Sono state, così, introdotte nella pratica clinica nuove tecniche riabilitative².

Lo scopo di questo studio, a fronte di un'ampia revisione della letteratura, è quello di fornire uno schema sintetico di queste nuove metodiche, al fine di consentire al riabilitatore la scelta della tecnica più adeguata, secondo le evidenze, alla specifica condizione del singolo paziente.

METODO

La ricerca bibliografica è stata condotta sui database PEDro e PUB-MED. Sono stati presi in considerazione trial clinici nell'arco temporale compreso tra il gennaio 2013 e il luglio 2018. Sono stati esclusi gli studi redatti in lingua diversa dall'inglese. Gli studi che rispondevano ai requisiti sono stati complessivamente 124.

Negli studi selezionati sono stati considerati complessivamente 4978 pazienti adulti (età maggiore di 18 anni) che avevano riportato un ictus per la prima volta con deficit lieve, medio o severo all'arto superiore in fase acuta (entro un mese dell'evento), subacuta (tra un mese e sei mesi dall'evento)

Tabella I. Studi analizzati e pazienti presi in considerazione.

N° studi	Tecnica utilizzata	Percentuale studi	Percentuale pazienti
6	Action Observation Training	4,8%	5%
9	Bilateral Transfer	7,3%	4%
4	Biofeedback	3,2%	5%
12	Constraint-induced movement therapy (CIMT)	9,7%	9%
16	Mirror Therapy	12,9%	11%
20	Realtà Virtuale	16,1%	29%
15	Robot Assistance	12%	11%
21	Stimolazione Elettrica Funzionale e Neuromuscolare (FES e la NMES)	16,9%	15%
21	Stimolazione Transcranica con Correnti Dirette (tDCS)	16,9%	11%
124	Totale	100%	100% (4978)

o cronica (oltre sei mesi dall'evento). I pazienti erano stati sottoposti a un trattamento riabilitativo con uno dei metodi analizzati.

La **Tabella I** riassume gli studi presi in considerazione e la distribuzione dei pazienti secondo il trattamento al quale sono stati sottoposti.

Sono stati analizzati il ROM delle articolazioni dell'arto superiore, il tempo impiegato per svolgere un'azione, la forza muscolare, le scale di valutazione della menomazione come Motricity Index (MI), Visual Analogue Scale for pain (VAS) e modified-Ashworth Scale (mAS), le scale di valutazione della disabilità come Fugl-Meyer Assessment (FMA), Box and Block Test (BBT), Nine Hole Peg Test (NHPT), Wolf Motor Function Test (WMFT), Motor Activity Log (MAL), Action Research Arm Test (ARAT), Frenchay Arm Test (FAT), ABILHAND, Jebsen-Taylor Hand Function Test (JYHFT), Purdue Pegboard Test, Finger Individual Index (FII), QuickDASH, Brunstrom Recovery Scale (BRS), Stroke Impact Scale (SIS) e le scale di valutazione dell'indipendenza quali Functional Independence Measure (FIM), Barthel Index (BI), Lawton IADL (L-IADL) e Stroke Specific Quality of Life Scale (SS-QOL).

Segue la descrizione delle varie tecniche prese in considerazione.

Action Observation Training

I neuroni specchio (Mirror Neurons) furono descritti per la prima volta negli anni '90 da un gruppo di ricercatori dell'Università di Parma, che li lo-

calizzarono nella regione ventrale della corteccia premotoria (area F5) dei macachi³. In questa zona sono stati identificati due tipi di neuroni: i neuroni canonici, che rispondono durante un movimento della mano rivolto a un obiettivo, e i neuroni visuo-motori a specchio, che si attivano sia quando la scimmia effettua un particolare movimento diretto verso un oggetto, sia quando questa azione è vista senza essere eseguita direttamente dal soggetto.

L'esistenza dei neuroni specchio nell'Uomo è stata confermata da studi effettuati con la TMS (Stimolazione Magnetica Transcranica)⁴ e grazie a tecniche non invasive di neuroimaging. In particolare, nell'uomo la presenza dei neuroni specchio è stata osservata anche nella parte rostrale del lobo parietale inferiore, le cui proprietà appaiono essere simili a quelli dei neuroni della corteccia premotoria. Queste due aree sono connesse insieme e formano una rete che fa parte del circuito fronto-parietale, il quale organizza le azioni^{5,6}.

Grazie alla scoperta dei neuroni specchio e del loro ruolo nel motor learning, si è sviluppato un nuovo tipo di riabilitazione ("Action Observation Training", AOT).

Secondo questa tecnica, il paziente deve osservare attentamente le azioni mostrate attraverso un video oppure compiute da un operatore esterno, per poi provare a ripeterle e a imitarle.

Lo scopo dell'AOT nella riabilitazione di soggetti con una lesione del sistema nervoso centrale è quella di fornire uno strumento per ripristinare le

funzioni motorie perse nonostante la disabilità, sia in alternativa, ma più spesso complementariamente, alla fisioterapia.

Quando un paziente, quindi, non è in grado di effettuare dei movimenti a causa del danno cerebrale, l'AOT offre la possibilità di attivare aree specifiche della corteccia cerebrale, rinforzando le reti corticali intatte e facilitando l'attivazione di quelle danneggiate, prevenendo cambiamenti nella riorganizzazione cerebrale, che solitamente avvengono dopo inattività prolungata⁷.

Bilateral Transfer

Il Bilateral Transfer (BT) è un fenomeno neurofisiologico per cui è possibile il trasferimento di un'abilità motoria da una mano alla mano controlaterale, tra i due arti inferiori o dall'arto superiore a quello inferiore⁸. Tra la prima metà del '800 e gli anni '60 del '900, furono fatte varie scoperte riguardo il BT.

Agli inizi del 1800 Weber e Fechner descrissero per la prima volta questa proprietà del sistema nervoso centrale. Questi Autori infatti osservarono che gli arti appartenenti a un emisoma miglioravano la loro prestazione motoria con l'allenamento dei loro controlaterali.

In seguito, agli inizi del '900, E. J. Swift osservò che le abilità di giocoleria si trasferivano da una mano all'altra (hand-to-hand) senza un allenamento precedente⁹.

Questo trasferimento fu appunto chiamato "Bilateral Transfer".

Le ricerche in questo ambito continuarono e nel 1963 Eberhard riconobbe le capacità di BT sia in soggetti che eseguivano attivamente un compito motorio, sia in soggetti che avevano solo osservato un altro individuo svolgere un esercizio di manipolazione con una mano.

In seguito a queste osservazioni, si intuì che gli elementi di un compito includono componenti sia mentali, sia fisiche. È stato dimostrato che l'attivazione di un emisfero danneggiato può essere favorita dall'attivazione di quello sano attraverso movimenti simultanei di entrambi gli arti superiori grazie a un riequilibrio dell'inibizione interemisferica che è stata perturbata dopo lo stroke¹⁰⁻¹¹.

Alcuni studi hanno dimostrato che il fenomeno del BT si verifica solo quando sono presenti attenzione, motivazione e ripetizione del movimento⁸⁻⁹⁻¹².

Biofeedback

Il biofeedback è uno strumento di traduzione del segnale biologico: un segnale di varia origine (muscolare, di carico ecc.) è trasdotto in un altro tipo di segnale più comprensibile per il paziente. Si tratta, quindi, di un approccio che fornisce in tempo reale al paziente e al riabilitatore un'informazione visiva o uditiva riguardo alla contrazione o al movimento effettuato, affinché il paziente riesca a comprendere in modo più chiaro quando ha raggiunto l'obiettivo, come ad esempio mantenere una contrazione e un allineamento corporeo adeguato¹³.

Questa tecnica cerca di tradurre una risposta elettrica fisiologica, che normalmente sarebbe subliminale, in uno stimolo uditivo o visivo per il paziente e per il riabilitatore.

Il biofeedback (BFB) è stato usato in riabilitazione per più di trenta anni¹⁴, generalmente associato a un elettromiografo che registra una differenza di potenziale lungo il muscolo, usando elettrodi posizionati sulla superficie della cute. Dopo amplificazione, questo segnale è codificato in un formato più semplicemente interpretabile dal paziente¹⁵.

In seguito a uno stroke, la normale regolazione del tono muscolare è disturbata dal danno neuronale, che

porta a un'inappropriata attività del muscolo (spasticità). Si pensa che il paziente, nonostante il danno, possa avere ancora intatte alcune vie inizialmente non manifeste¹⁶.

Usando l'elettromiografo biofeedback (EMG-BFB) è possibile per i soggetti comprendere come usare queste vie rimaste integre. I pazienti possono in seguito imparare a controllare l'attività muscolare per poter così recuperare la funzione motoria dopo lo stroke, anche senza l'aiuto di questo strumento.

Constraint Induced Movement Therapy

La tecnica del "Constraint Induced Movement Therapy" (CIMT) è un approccio neuroriabilitativo caratterizzato dalla restrizione dell'arto superiore meno affetto e dall'uso forzato dell'arto affetto¹⁷. Questa metodica è stata messa a punto per la prima volta da Taub et al. nel 1993¹⁸.

Come descritto da Miltner e Taub, per raggiungere quest'obiettivo, si posiziona l'arto sano in un guanto imbottito o in un'imbragatura e si forza l'arto superiore affetto a effettuare dei compiti orientati con obiettivi (per un tempo che arriva al 90% delle ore giornaliere in cui il paziente è sveglio, due settimane al mese¹⁹⁻²³). Il movimento è raggiunto tramite piccoli step di difficoltà progressivamente crescente.

Questo trattamento è molto impegnativo e può portare a una diminuzione della compliance da parte del paziente. Per questo motivo, sono state elaborate negli ultimi anni diverse tecniche modificate: le "modified CIMT" (mCIMT), caratterizzate da una minor intensità di trattamento rispetto alla tecnica tradizionale²⁴.

La teoria alla base del Constraint Induced Motor Therapy è quella del "learned non-use" che deriva da esperimenti sulle scimmie. I ricercatori hanno osservato che dopo la deafferentizzazione (interruzione dei nervi afferenti), le scimmie hanno imparato a non usare l'arto affetto nonostante le capacità motorie fossero intatte²⁵⁻²⁷.

Secondo questa teoria, quindi, la persona che ha riportato uno stroke sarebbe in realtà in grado di compiere

dei movimenti migliori di quelli che esegue spontaneamente. Pertanto, obbligandolo all'uso forzato dell'arto affetto, il soggetto potrebbe imparare a riutilizzarlo.

Restano, però, dei dubbi sulla tecnica. In primo luogo, per poter eseguire esercizi o attività della vita quotidiana, sia pure in modo forzato, il paziente deve comunque avere sufficienti capacità motorie residue. Quindi, questa tecnica non può essere eseguita quando il deficit è grave. Il secondo luogo, bisogna non sottovalutare il rischio che un impegno eccessivo, soprattutto nelle fasi precoci post-ictali, quando ancora sussiste una sofferenza ischemica o ipossica del tessuto cerebrale, un overuse dei neuroni inneschi meccanismi di eccitotossicità.

Mirror Therapy

La Mirror Therapy (MT) è una tecnica basata sul "fenomeno della sinestesia nell'arto fantasma" di Ramachandran²⁸. La tecnica fu utilizzata inizialmente per trattare il dolore dell'arto fantasma negli amputati, successivamente è stata applicata nel recupero dopo ictus.

Si tratta di un approccio secondo il quale è chiesto al paziente di compiere azioni con l'arto sano e, mentre le esegue, l'arto sano è riflesso in uno specchio posizionato in modo da coprire l'arto affetto con la sua immagine.

Con l'utilizzo di questa tecnica, nonostante l'arto paretico non si muova dietro lo specchio, il feedback visivo che arriva dallo specchio incide sulla percezione dell'arto e di conseguenza sulla lesione nervosa e sulle aree motorie associate al lato affetto²⁸.

La MT è stata applicata a molti pazienti che hanno riportato uno stroke ed è considerata una tecnica che facilita il recupero motorio nei trial clinici randomizzati.

Alcuni studi hanno anche riportato un recupero biomeccanico e un miglioramento funzionale nelle ADL.

Realtà Virtuale

La Realtà Virtuale (VR) è la simulazione di un ambiente reale generato dal software di un computer e speri-

mentata da un utente attraverso delle interfacce uomo-macchina²⁹. Quest'interfaccia permette ai pazienti di percepire l'ambiente come reale e in 3D, aumentandone così il coinvolgimento. La Realtà Virtuale può essere utilizzata per esercizi ripetitivi e task-oriented e porta quindi l'utente a potenziare il processo di plasticità cerebrale della corteccia sensori-motoria grazie ai feedback multisensoriali forniti da questo metodo³⁰.

La VR sfrutta sistemi di simulazione interattivi per fornire un ambiente tridimensionale che mimi la realtà e che permetta ai pazienti di compiere delle attività indipendentemente dalla loro disabilità fisica^{31, 32}.

L'utilizzo della realtà virtuale permette di compiere dei movimenti ripetuti finalizzati a un obiettivo per facilitare l'utilizzo dell'arto superiore paretico in un modo divertente e motivante³³. Un'elevata motivazione, secondo alcuni studi, è associata a migliori outcome con una diminuzione delle complicanze³⁴.

Un altro vantaggio di questa tecnica è che i pazienti, una volta appresa, possono continuare a usarla, ad esempio quella basata su console, anche a casa e in autonomia, continuando ad allenarsi.

Robot Assistance

La Robot Assistance (RA) è una tecnica sviluppata negli ultimi anni che si avvale dell'aiuto di strumenti robotici e ha il vantaggio di consentire la ripetizione di determinato movimento per un numero illimitato di volte. Grazie a questi device, si possono eseguire compiti più semplici, come la mobilitazione passiva, ma anche complessi, come un'assistenza continua lungo tutto l'arco di movimento. La riabilitazione con l'aiuto dei robot potrebbe potenzialmente portare a una riabilitazione a lungo termine intensa e accurata.

Con i robot il trattamento può essere svolto anche senza la presenza continua del riabilitatore, il che comporta una riduzione dei costi di personale. Inoltre, la riabilitazione con l'ausilio di robot può fornire accurate misure quantitative delle performance^{35, 36}.

In generale, la riabilitazione tramite robot può essere classificata in

"end-effector" ed "esoscheletri". I primi interagiscono normalmente col paziente attraverso punti d'attacco distale sulla mano, cioè lo strumento non è fissato a tutto il braccio del paziente. Questo tipo di ausilio può quindi essere utilizzato con facilità su tutti i pazienti. Però, a causa del suo semplice meccanismo e della sua versatilità, è difficile controllare precisamente ogni articolazione dell'arto superiore.

Un esoscheletro, invece, ricopre l'arto superiore con la sua struttura bionica per controllare il movimento. Grazie anche al suo meccanismo a capsula, l'esoscheletro può controllare completamente la posizione dell'arto superiore e determinare quanta forza e spostamento devono essere applicati a ogni articolazione separatamente, per cui è possibile allenare determinati muscoli in base al "momento torcente" applicato alle articolazioni. Inoltre, l'esoscheletro necessita di meno spazio di lavoro rispetto all'"end-effector" per effettuare lo stesso tipo di trattamento³⁷.

Stimolazione Elettrica Funzionale e Neuromuscolare

La Stimolazione Elettrica Funzionale (FES) è una metodica basata sulla stimolazione dei neuroni motori in modo che i gruppi muscolari siano indotti a contrarsi e a creare/aumentare un momento sull'articolazione³⁸. Questa stimolazione avviene attraverso l'uso di elettrodi transcutanei non invasivi che permettono un trattamento home-based.

In letteratura sono descritti varie tecniche applicative della FES, spesso incoerenti. Alcuni Autori considerano la FES come una stimolazione elettrica applicata al fine di determinare una contrazione muscolare. Questa modalità passiva è riferibile anche a una stimolazione elettrica neuromuscolare³⁹.

Altri Autori utilizzano la FES come una stimolazione elettrica applicata durante movimento volontario⁴⁰.

Questa distinzione è importante perché, grazie a studi di neuroimaging, sono stati identificati diversi meccanismi corticali, secondo il tipo di stimolazione⁴¹.

Stimolazione Transcranica con Correnti Dirette

La stimolazione transcranica con correnti dirette (o Transcranical Direct Current Stimulation, tDCS) è una tecnica di stimolazione cerebrale non invasiva capace d'indurre cambiamenti funzionali nella corteccia cerebrale⁴²⁻⁴⁴. Questa tecnica consiste nell'applicazione sullo scalpo di due elettrodi (anodico e catodico) eroganti una corrente continua di bassa intensità (tra 1 e 2 mA) non percepibile dal soggetto, in grado di attraversare lo scalpo e modulare l'eccitabilità della corteccia cerebrale. Grazie all'utilizzo della corrente infatti, l'area è eccitata o inibita. La stimolazione agisce sulla polarizzazione dei neuroni dell'area sottostante. La stimolazione anodica aumenta l'eccitabilità, mentre quella catodica la diminuisce.

La tDCS è una metodica molto promettente poiché permette una modulazione corticale selettiva, non invasiva, indolore e reversibile. Un vantaggio rispetto ad altri tipi di stimolazione transcranica (come la TMS) è che questa tecnica può essere utilizzata online, ovvero contemporaneamente all'esecuzione di compiti da parte del paziente, con la possibilità di associazione a terapie standard.

Una stimolazione troppo prolungata può però portare a significanti effetti collaterali, verosimilmente dovuti a cambiamenti dei meccanismi sinaptici, che possono durare anche diverse ore dopo il trattamento^{45, 46}.

Questi effetti dipendono probabilmente dalla posizione degli elettrodi e dalla direzione che la corrente segue per raggiungere le aree cerebrali interessate^{47, 48}.

Nel 2011 Bastani e Jaberzadeh hanno effettuato una review sistematica e una meta-analisi riguardanti l'effetto della tDCS sull'attività della corteccia motoria in soggetti sani e affetti da ictus. Questa meta-analisi ha dimostrato che la tDCS può indurre incrementi statisticamente significativi sull'eccitabilità cortico-motoria sia in soggetti sani, sia in soggetti affetti da ictus⁴².

Risultati

Allo stato attuale le Linee Guida Spread⁴⁹ non forniscono indicazioni preci-

se su queste nuove metodiche, pronunciandosi come *"Debole a favore"* per la CIMT e la mCIMT, la Robot Assistance, l'Action Observation Training, la Realtà Virtuale e la FES e limitandosi a indicare che sarebbero opportuni ulteriori studi.

Dai risultati ottenuti attraverso la presente analisi, emerge che nessuna delle metodiche prese in considerazione si sia significativamente dimostrata più efficace della terapia convenzionale.

Come si evince dalla *Tabella 1*, la maggior parte degli studi analizzati riguarda la Stimolazione Elettrica Funzionale e Neuromuscolare e la Stimolazione Transcranica con Correnti Dirette, mentre il maggior numero di pazienti presi in considerazione è stato trattato con Virtual Reality.

Di seguito si riporta l'interpretazione dei risultati per le singole metodiche.

Action Observation Training

Per l'Action Observation Training sono stati analizzati sei studi⁵⁰⁻⁵⁵. Uno studio prende in considerazione pazienti in fase acuta, due studi pazienti in fase subacuta, due studi pazienti in fase cronica e in uno studio questo dato non è specificato.

In totale, sono stati considerati 230 soggetti con un'età media di 64,7 anni.

Per il gruppo di controllo sono state utilizzate tecniche di terapia convenzionale (due studi) e osservazione di figure non in relazione con il compito (paesaggi e figure geometriche, quattro studi).

In fase acuta, i risultati non hanno mostrato alcuna differenza significativa tra il gruppo sperimentale e il gruppo controllo, probabilmente perché in questa fase precoce entrano in gioco dei fattori, come ad esempio la diaschisi, che non favoriscono un apprendimento adeguato.

Nella fase subacuta, i risultati ottenuti appaiono contrastanti. Infatti, uno studio riporta risultati migliori nel gruppo sperimentale nel Box and Block Test e nella Fugl-Meyer Assessment, mentre l'altro studio riporta risultati analoghi nei due gruppi.

Nella fase cronica, invece, entrambi gli studi riportano risultati migliori nel gruppo sperimentale, sia nelle

ADL, sia nella qualità del movimento (velocità, tempo e accelerazione). In questa fase avanzata, infatti, probabilmente il paziente dovrebbe essere più stabile e potrebbe essere già rientrato al domicilio e, quindi, potrebbe aver già dovuto affrontare lo svolgimento delle ADL.

In sintesi, quattro studi su sei riportano risultati migliori nel gruppo sperimentale, soprattutto quando all'osservazione dei video è fatta seguire immediatamente la loro imitazione. I risultati migliori sono stati evidenziati nell'esecuzione di ADL in pazienti nella fase cronica dello stroke.

Bilateral Transfer

Per questa metodica gli studi disponibili sono pochi e si riferiscono prevalentemente a soggetti sani.

Nella presente revisione sono stati analizzati quattro studi⁵⁶⁻⁵⁹, di cui due prendono in considerazione soggetti in fase subacuta e gli altri due soggetti in fase cronica.

In totale, sono stati considerati 221 soggetti con un'età media di 60,1 anni.

Per il gruppo di controllo sono state utilizzate tecniche di terapia convenzionale, mentre per il gruppo sperimentale sono state utilizzate diverse tecniche che prevedevano anche l'utilizzo dell'arto non paretico.

In fase subacuta, gli studi hanno dimostrato risultati migliori nel gruppo sperimentale, sia nella velocità di esecuzione del movimento target, sia nell'abilità di entrambe le mani.

Anche in fase cronica si sono osservati risultati migliori nel gruppo sperimentale in relazione alla destrezza manuale, alla spasticità, alla FMA e nell'indipendenza nelle ADL.

Si può, dunque, affermare che il Bilateral Transfer sembra essere una tecnica valida sia in fase subacuta, sia in fase cronica.

Bio-feedback

Per il Bio-feedback sono stati analizzati nove studi⁶⁰⁻⁶⁸. Uno studio prende in considerazione pazienti in fase acuta, studi in fase subacuta e studi in fase cronica. In totale, sono stati considerati 262 soggetti con un'età media di 60,1 anni.

Per il gruppo di controllo sono state utilizzate tecniche di terapia convenzionale (tre studi), Sham Feedback (uno studio) oppure è stato eseguito lo stesso lavoro senza fornire alcun feedback (tre studi). In uno studio è stata analizzata la differenza tra feedback interno ed esterno, mentre in un altro quella tra Visual e Forced feedback.

In fase acuta, l'unico studio analizzato mostra un numero significativamente maggiore di movimenti corretti nel gruppo sperimentale.

Nella fase subacuta, sono riportati da entrambi gli studi risultati migliori nel gruppo sperimentale per quanto riguarda FMA, FIM e parametri cinematici (ad eccezione della velocità).

In fase cronica, tre degli studi analizzati riportano risultati migliori nel gruppo sperimentale per velocità di movimento e tempo impiegato per compierlo, precisione, ROM e compenso del tronco, mentre gli altri tre studi non riportano differenze significative tra i gruppi.

In pratica, in fase cronica, gli Autori non sono concordi sull'efficacia della tecnica. In conclusione, i risultati migliori sono stati registrati nei test funzionali (FMA) nei pazienti in fase acuta e subacuta.

Constraint Induced Motor Therapy

Per la CIMT sono stati analizzati 12 studi⁶⁹⁻⁸⁰. Due prendono in considerazione pazienti in fase acuta, quattro studi pazienti in fase subacuta e sei studi pazienti in fase cronica. In totale, i soggetti presi in considerazione sono stati 447 con un'età media di 58,4 anni.

Per il gruppo di controllo sono state utilizzate tecniche di terapia convenzionale (quattro studi) e in alcuni studi sono stati effettuati dei confronti tra le diverse tecniche di CIMT: CIMT individuale vs CIMT di gruppo, CIMT a 28 giorni vs CIMT a sei mesi, CIMT con Trunk Restraint, Self-Regulated CIMT.

In fase acuta, sembrano esserci migliori risultati in FMA, NHPT, ARAT, MBI subito dopo la fine del trattamento, ma uno studio riporta che al follow-up a sei mesi non si rileva alcuna differenza significativa tra il gruppo sperimentale e quello di controllo.

Nella fase subacuta, sono riportati migliori risultati nel gruppo sperimentale in ARAT, FMA, MBI, MAL in tre studi, mentre uno studio non riporta differenze significative tra i gruppi anche se la CIMT precoce ha portato a una maggiore autonomia precoce nelle ADL.

Nella fase cronica, cinque studi su sei riportano risultati migliori nel gruppo sperimentale, sia subito dopo il trattamento, sia al follow-up fino a sei mesi, in particolare in FMA, MAL, ARAT, MBI, FIM e WMFT, mentre un solo studio non riporta differenze significative tra i due gruppi.

I risultati migliori si sono ottenuti, quindi, in fase subacuta e cronica. Questo può essere dovuto al fatto che i pazienti, dopo il primo mese critico, siano riusciti a sviluppare dei movimenti residui più efficaci, potendo così essere sfruttati da questa tecnica. In ogni caso, in dieci studi su dodici, sembra emergere che la CIMT possa essere un efficace metodo per riabilitare il paziente che ha riportato uno stroke.

Mirror Therapy

Per la Mirror Therapy sono stati analizzati 16 studi⁸¹⁻⁹⁶. Due studi prendono in considerazione pazienti in fase acuta, cinque studi pazienti in fase subacuta, sette studi pazienti in fase cronica e due studi pazienti in fase subacuta e cronica.

In totale, i soggetti presi in considerazione sono stati 570 con un'età media di 57,9 anni.

Per il gruppo di controllo sono state utilizzate tecniche di terapia convenzionale (13 studi) e in tre studi diverse tipologie di Mirror Therapy (abbinata a Mesh-Glove, confrontando con la Mirror Therapy sull'arto paretico e con l'utilizzo della stimolazione elettrica).

In fase acuta, i risultati sono contraddittori. Infatti, uno studio mostra risultati migliori nel gruppo sperimentale in ARAT, MI e FIM, ma nessuna differenza significativa in FMA e WMFT, ma nell'altro studio non si apprezzano sostanziali differenze tra il gruppo sperimentale e quello di controllo.

Nella fase subacuta, sono riportati risultati migliori nel gruppo sperimentale

le in FMA, BRS, BBT e nelle ADL e nella cura della persona, soprattutto se il trattamento è iniziato precocemente (quattro studi), mentre non sono riportate differenze significative nel Frenchay Arm Test e nel Motor Status Score (uno studio). Nella fase subacuta, dunque, sembrerebbe che la Mirror Therapy combinata alla terapia convenzionale possa essere una valida tecnica in quasi tutti i parametri (FMA, BRS, BBT, ADL e cura della persona).

In fase cronica, cinque studi riportano risultati migliori nel gruppo sperimentale in FMA, MAL, BBT, proprietà muscolari (tono e rigidità), mentre due studi non evidenziano differenze significative tra i due gruppi.

Entrambi gli studi che analizzano sia la fase subacuta, sia quella cronica, invece, riportano risultati migliori nel gruppo sperimentale in MFT, FIM, FMA, BRS e VAS.

In sintesi, in 12 studi su 16, emerge che la Mirror Therapy sarebbe più efficace della terapia convenzionale da sola in almeno un parametro, soprattutto nelle fasi più avanzate del percorso riabilitativo.

Realtà Virtuale

Per la Realtà Virtuale sono stati analizzati venti studi⁹⁷⁻¹¹⁶. Uno studio prende in considerazione pazienti in fase acuta, sette studi pazienti in fase subacuta, nove studi pazienti in fase cronica, uno studio pazienti in fase acuta, subacuta e cronica, uno studio pazienti in fase acuta e subacuta e in uno studio la fase non è specificata.

In totale, i soggetti presi in considerazione sono stati 1455 con età media di 62,6 anni.

Per il gruppo di controllo nel 95% degli studi (19) sono state utilizzate esclusivamente tecniche di terapia convenzionale. In un solo studio, alla terapia convenzionale è stata aggiunta la Sham-Virtual Reality.

In fase acuta, lo studio analizzato non mostra alcuna differenza significativa tra i due gruppi.

In fase subacuta, in due studi sono riportati risultati migliori nel gruppo sperimentale in FMA e nel tempo speso attivamente (due studi), mentre nei restanti cinque studi non sono riportate differenze significative tra i due gruppi.

In fase cronica, due studi non riportano alcuna differenza significativa tra il gruppo sperimentale e quello di controllo, mentre sei studi descrivono risultati migliori nel gruppo sperimentale in FMA, ARAT, JYHFT, BBT, ROM, forza e velocità dei movimenti, ad eccezione delle ADL.

Lo studio che analizza tutte le fasi riporta migliori risultati nel gruppo sperimentale in FMA e FIM, mentre quello che considera le fasi acute e subacuta non riporta alcuna differenza significativa tra i due gruppi.

Lo studio in cui la fase non è specificata riporta un aumento della forza nei muscoli della spalla e del polso significativamente maggiore nel gruppo sperimentale.

In sintesi, dieci studi su venti sostengono che la Realtà Virtuale sia un valido strumento complementare alla terapia convenzionale. I risultati migliori sono stati osservati nella fase cronica.

Robot Assistance

Per la Robot Assistance sono stati analizzati 15 studi¹¹⁷⁻¹³¹.

Tre studi prendono in considerazione pazienti in fase acuta, cinque studi pazienti in fase subacuta e sette studi pazienti in fase cronica.

In totale, i soggetti presi in considerazione sono stati 529 con un'età media di 63,4 anni.

Per il gruppo di controllo sono state utilizzate tecniche di terapia convenzionale (11 studi), task-oriented (due studi), Motor Learning (uno studio) e modulando l'assistenza del terapista all'utilizzo del Robot (uno studio).

In fase acuta, uno studio mostra risultati migliori nel gruppo sperimentale in FMA, MRC, MI, mAS e BI in, mentre due studi non mostrano alcuna differenza significativa tra i due gruppi.

In fase subacuta, in tre studi sono riportati risultati migliori nel gruppo sperimentale in mAS, ROM, NHPT, MI, Grip and Pinch Test, VAS per il dolore, mentre negli altri due non sono riportate differenze significative tra i gruppi, anche se uno dei due studi riporta costi minori nel gruppo sperimentale.

Nella fase cronica, due studi riportano miglioramenti più significativi nel gruppo sperimentale in FMA, BBT e

ARAT, mentre cinque studi non mostrano differenze significative tra i gruppi anche se uno di questi dimostra il mantenimento del risultato solo nel gruppo sperimentale al follow-up a sei mesi.

Per la Robot Assistance, dunque, in fase acuta, la maggior parte degli studi non mostra alcuna differenza significativa tra il gruppo sperimentale e il gruppo di controllo. Nella fase subacuta, invece, più della metà degli studi riporta miglioramenti significativi in diverse prove funzionali, ma non nelle ADL. Uno studio prende in considerazione anche il fattore costo, che appare inferiore (meno della metà) rispetto alla terapia convenzionale.

Anche in fase cronica, la maggior parte degli studi non riporta differenze significative al follow-up tra il gruppo sperimentale e quello di controllo.

In sintesi, gli studi che ritengono la Robot Assistance un metodo più efficace della terapia tradizionale sono sette su quindici. La metodica è ritenuta valida prevalentemente nella fase subacuta.

Stimolazione elettrica funzionale e neuromuscolare

Per la Stimolazione Elettrica Funzionale e Neuromuscolare sono stati analizzati 21 studi¹³²⁻¹⁵². Cinque studi prendono in considerazione pazienti in fase subacuta, dodici studi pazienti in fase cronica, due studi pazienti in fase acuta e subacuta, uno studio pazienti in fase subacuta e cronica e uno studio pazienti in tutte le tre fasi.

In totale, i soggetti presi in considerazione sono stati 742 con un'età media di 57,2 anni.

Per il gruppo di controllo sono state utilizzate esclusivamente tecniche di terapia convenzionale in otto studi, Sham FES in tre studi e la comparazione tra diversi tipi di stimolazione (cFES, cNMES) in quattro studi o rispetto ad altri metodi come la TENS, la contrazione volontaria, EMG-driven Robot, Motor Learning e stimolazione sensoriale (sei studi).

Per la fase acuta, non sono stati trovati studi che corrispondessero ai criteri di selezione.

Nella fase subacuta, in tre studi sono riportati migliori risultati nel gruppo sperimentale in FMA, attivazione muscolare, ROM e BI, mentre in due

studi non si hanno differenze significative tra i due gruppi.

Nella fase cronica, due studi non riportano alcuna differenza significativa del gruppo sperimentale rispetto a quello di controllo in ARAT, FMA, VAS e BI. Al contrario dieci studi riportano migliori risultati nel gruppo sperimentale in FMA, ARAT, JYHFT, BBT, MAL, SSQOL, VAS e nel rilascio muscolare.

Lo studio che analizza tutte le fasi non riporta alcuna differenza significativa, mentre quello che riguarda le fasi subacuta e cronica mostra un miglioramento significativo nel gruppo sperimentale in MI.

Nelle fasi acuta e subacuta, i due studi sono contrastanti. Uno studio riferisce migliori risultati nel gruppo sperimentale in FIM e FMA, mentre l'altro non riporta alcuna differenza significativa.

In sintesi, secondo 15 studi su 21, sembra che l'utilizzo della FES o della NMES sia un valido aiuto alla terapia convenzionale in almeno un parametro.

Stimolazione Transcranica con Correnti Dirette

Per la Stimolazione Transcranica con Correnti Dirette sono stati analizzati 21 studi¹⁵³⁻¹⁷³. Tre studi prendono in considerazione pazienti in fase acuta, due studi pazienti in fase subacuta, dieci studi pazienti in fase cronica, due studi pazienti in fase acuta e subacuta, tre studi pazienti in fase subacuta e cronica e uno studio pazienti in tutte e tre le fasi.

In totale i soggetti presi in considerazione sono stati 522 con un'età media di 58,6 anni.

Per il gruppo di controllo sono state utilizzate tecniche di Sham tDCS da sola in tre studi, in aggiunta alla terapia convenzionale in sette studi, alla Robot Assistance in quattro studi, alla CIMT, alla Realtà Virtuale in tre studi e alla stimolazione periferica in uno studio. In tre studi, invece, è stato effettuato un confronto tra i diversi tipi di tDCS (anodica, catodica e duale).

In fase acuta, i due studi analizzati mostrano migliori risultati nel gruppo sperimentale in JHFT e in PPT (se associato a Mental Practice), mentre uno studio non mostra alcuna differenza significativa tra i due gruppi.

Nella fase subacuta, entrambi gli studi non riportano differenze significative tra i gruppi.

Nella fase cronica, i quattro studi analizzati non riportano alcuna differenza significativa tra il gruppo sperimentale e quello di controllo, anche se due studi riportano risultati migliori e più duraturi per la diminuzione della spasticità. Sei studi, invece, riportano risultati migliori nel gruppo sperimentale in FMA, ARAT e JYHFT, anche se non si riscontrano miglioramenti significativi nell'autonomia.

Lo studio che analizza tutte le fasi non riporta differenze tra i due gruppi, ma si evidenzia che i pazienti che hanno avuto maggiori benefici sono quelli che affetti da esiti di uno stroke subcorticale in fase cronica.

Gli studi che riguardano le fasi acuta e subacuta riportano risultati contrastanti. In uno studio è descritto un miglioramento più significativo in MFT e FMS nel gruppo sperimentale, mentre secondo l'altro studio non si riscontrano differenze tra i due gruppi.

Anche gli studi che si occupano delle fasi subacuta e cronica sono in contrasto. Secondo due studi si hanno miglioramenti più significativi nel gruppo sperimentale in WMFT, FMA e BI, mentre nell'altro studio non si hanno differenze significative in FMA.

In sintesi, in 12 studi su 21 sembra che la tDCS possa essere una valida metodica che può coadiuvare la terapia convenzionale, in particolare in fase cronica.

Sintesi dei risultati

I risultati dell'analisi evidenziano come le varie metodiche non sempre trovino un esaustivo supporto nella letteratura scientifica.

Gli studi che prendono in considerazione i pazienti in fase acuta sono pochi e, peraltro, i risultati non sembrano indicare univocamente una valutazione favorevole per le singole tecniche.

I valori percentuali di positività delle varie tecniche evidenziati dalla **Tabella II** non devono trarre in inganno, visto il debole significato statistico quando gli studi sono pochi o addirittura lo studio è uno solo.

Tabella II. Percentuale studi che si sono espressi favorevolmente nei confronti delle singole metodiche. I valori contrassegnati con un asterisco indicano che il numero degli studi analizzati è inferiore a cinque.

Metodica	Percentuale di studi favorevoli rispetto a quelli analizzati		
	Fase acuta	Fase subacuta	Fase cronica
AOT	50%*	67%*	100%*
Bilateral Transfer	-	100%*	100%*
Biofeedback	100%*	100%*	60%
CIMT	50%*	75%*	100%
Mirror Therapy	50%*	100%	78%
Realtà virtuale	50%*	40%	73%
Robot Assistance	33%*	60%	43%
FES e NMES	33%*	56%	79%
tDCS	60%	38%	64%

Per la fase subacuta, invece, si riscontra un numero maggiore di risultati positivi, anche se per molte tecniche i dati non sono concordanti.

Per la fase cronica, si evidenzia il maggior numero di studi favorevoli alle varie tecniche descritte.

I riscontri più rilevanti sono quelli legati alla CIMT in fase cronica e alla Mirror Therapy in fase Subacuta. Risultati apprezzabili sono stati evidenziati anche per la Mirror Therapy e la Stimolazione Elettrica Funzionale e Neuromuscolare in fase cronica.

I risultati meno significativi invece sono stati riscontrati nell'utilizzo della Realtà Virtuale in fase Subacuta, nella Robot Assistance in fase cronica e nella tDCS in fase subacuta.

Conclusioni

Sulla base dei dati raccolti con questa revisione, si può concludere che le tecniche analizzate risultano prevalentemente più efficaci in fase cronica rispetto a quella subacuta. Per la fase acuta, non possono essere tratte conclusioni affidabili vista la scarsità di studi disponibili.

Le tecniche che hanno dato i migliori risultati sono la CIMT in fase cronica e la Mirror Therapy in fase subacuta. Dai risultati di questo studio emerge che le opinioni degli Autori spesso non sono concordanti sull'efficacia di queste tecniche, anche se molti studi riportano migliori risultati nel gruppo sperimentale (cioè quello al quale è stata somministrata la "nuova" tecnica), in qualche fase e per qualche metodica.

Da questa osservazione deriva un'importante implicazione pratica e, cioè, che ancora oggi nel percorso riabilitativo del paziente che ha riportato un ictus, nonostante il progresso tecnologico, non è possibile prescindere dal trattamento cosiddetto "convenzionale", che sembra avere in genere risultati più o meno in linea con quelli ottenuti con le "nuove tecniche". Forse queste tecniche potrebbero costituire un utile supporto al trattamento tradizionale.

Esiste, però, un vizio concettuale che indebolisce il confronto dei vari studi riportati in letteratura e, sostanzialmente, anche la precedente affermazione.

Il problema, infatti, è la definizione del trattamento "convenzionale" o "tradizionale" che dir si voglia.

Non esiste uno standard "convenzionale" universalmente condiviso.

Appare evidente, dunque, che se più studi confrontano il gruppo sperimentale al quale è somministrata la "nuova" tecnica col gruppo di controllo, trattato con la tecnica "convenzionale", i risultati tra i vari studi sono confrontabili solo se la tecnica "convenzionale" è la stessa nei due studi, il che non è detto che sia vero o, comunque, che sia verificabile.

Senza scendere in ulteriori tecnicismi, basti solo pensare che per alcuni Autori la tecnica tradizionale è l'approccio neuro-motorio e per altri la tecnica tradizionale è l'approccio neuro-cognitivo, tecniche che, in verità, sono "tradizionalmente" diverse. Ne consegue che, nonostante i tentativi di rendere il più rigoroso possibile

e basato sulle evidenze l'approccio al trattamento riabilitativo, la scelta terapeutica, almeno per quanto riguarda l'ictus, ancora oggi è fortemente influenzata dall'esperienza personale del riabilitatore.

Bibliografia

1. Kim HH, Kim KM, Chang MY. Interventions to promote upper limb recovery in stroke patients: a systematic review. *J Korean Soc Occup Ther.* 2012;129-45
2. Bae SH, Jeong WS, Kim KY. Effects of mirror therapy on subacute stroke patients' brain waves and upper extremity functions. *J Phys Ther Sci.* 2012;24:11-1122
3. Di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G. Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp Brain Res.* 1992;91:176-80
4. Fadiga L, Fogassi L, Pavesi G, Rizzolatti G. Motor facilitation during action observation: a magnetic stimulation study. *J Neurophysiol.* 1995;73:2608-11
5. Cattaneo L, Rizzolatti G. The mirror neuron system. *Arch Neurol.* 2009;66:557-60
6. Rizzolatti G, Craighero L. The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci.* 2004;27:169-92
7. Wang W, Collinger JL, Perez MA, Tyler-Kabara EC, Cohen LG, Birbaumer N, et al. Neural interface technology for rehabilitation: exploiting and promoting neuroplasticity. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2010;21:157-78
8. Bray CW. Transfer of learning. *J Exp Psychol.* 1928;11:443-67
9. Swift EJ. Studies in the psychology and physiology of learning. *Amer J Psychol.* 1903;14:201-51
10. Cauraugh JH, Summers JJ. Neural plasticity and bilateral movements: a rehabilitation approach for chronic stroke. *Prog Neurobiol.* 2005;75:309-20

11. Stinear JW, Byblow WD. Disinhibition in the human motor cortex is enhanced by synchronous upper limb movements. *J Physiol.* 2002;543:307-16
12. Wieg EL. Bilateral transfer in the motor learning of young children and adults. *Child Develop.* 1932;3:247-67
13. Ng GY, Zhang AQ, Li CK. Biofeedback exercise improved the EMG activity ratio of the medial and lateral vasti muscles in subjects with patellofemoral pain syndrome. *J Electromyogr Kinesiol.* 2008;18:128-33
14. De Weerd WJG, Harrison MA. The use of biofeedback in physiotherapy. *Physiotherapy.* 1985;71(1):9-12
15. De Weerd WJG, Harrison MA. Electromyographic biofeedback for stroke patients: some practical considerations. *Physiotherapy.* 1986;72(2):106-8
16. Glanz M, Klawansky S, Chalmers T. Biofeedback therapy in stroke rehabilitation: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 1997;90:33-9
17. Liu XH, Huai J, Gao J, Zhang Y, Yue SW. Constraint-induced movement therapy in treatment of acute and subacute stroke: a meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Neural Regen Res.* 2017;12(9):1443-50.
18. Taub E, Miller NE, Novack TA, Cook EW 3rd, Fleming WC, Nepomuceno CS, Connell JS, Crago JE. Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 1993;74(4):347-54.]
19. Page SJ, Sisto SA, Levine P, Johnston MV, Hughes M. Modified constraint induced therapy: a randomized feasibility and efficacy study. *J Rehabil Res Dev.* 2001;38(5):583-90
20. Page SJ, Sisto SA, Levine P. Modified constraint-induced therapy in chronic stroke. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81(11):870-5
21. Miltner WH, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E. Effects of constraint-induced movement therapy on patients with chronic motor deficits after stroke: a replication. *Stroke.* 1999;30(3):586-92
22. Taub E, Crago JE, Burgio LD, Groomes TE, Cook EW, DeLuca SC, et al. An operant approach to rehabilitation medicine: overcoming learned nonuse by shaping. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior.* 1994;61(2):281-93
23. Taub E, Uswatte G, Pidikiti R. Constraint-induced movement therapy: a new family of techniques with broad application to physical rehabilitation - a clinical review. *Journal of Rehabilitation Research and Development.* 1999;36(3):237-51
24. Mulder T, Zijlstra S, Zijlstra W, Hochstenbach J. The role of motor imagery in learning a totally novel movement. *Exp Brain Res.* 2004;154:211-7
25. Knapp HD, Taub E, Berman AJ. Movements in monkeys with deafferented forelimbs. *Experimental Neurology.* 1963;7:305-15
26. Taub E, Heitmann RD, Barro G. Alertness, level of activity, and purposive movement following somatosensory deafferentation in monkeys. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1977;290:348-65
27. Taub E, Harger M, Grier HC, Hodos W. Some anatomical observations following chronic dorsal rhizotomy in monkeys. *Neuroscience.* 1980;5(2):389-401
28. Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D: Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proc Biol Sci.* 1996;263:377-86.]
29. Sveistrup H. Motor rehabilitation using virtual reality. *J Neuroeng Rehabil.* 2004;11:10
30. Halton J. Virtual rehabilitation with video games: a new frontier for occupational therapy. *Occup Ther Now.* 2008;9:12-4
31. Yang YR, Tsai MP, Chuang TY, Sung WH, Wang RY. Virtual reality-based training improves community ambulation in individuals with stroke: a randomized controlled trial. *Gait Posture.* 2008;28(2):201-6
32. Ju Y, Yoon IJ. The effects of modified constraint-induced movement therapy and mirror therapy on upper extremity function and its influence on activities of daily living. *J Phys Ther Sci.* 2018;30(1):77-81
33. Combs SA, Finley MA, Henss M, Himmler S, Lapota K, Stillwell D. Effects of a repetitive gaming intervention on upper extremity impairments and function in persons with chronic stroke: a preliminary study. *Disabil Rehabil.* 2012;34(15):1291-8
34. Merians AS1, Jack D, Boian R, Tremaine M, Burdea GC, Adamovich SV, Recce M, Poizner H. Virtual reality-augmented rehabilitation for patients following stroke. *Phys Ther.* 2002;82(9):898-915
35. Meng W, Liu Q, Zhou Z, Ai Q, Sheng B, Xie SS. Recent development of mechanisms and control strategies for robot-assisted lower limb rehabilitation. *Machtronics.* 2015;31:132-45
36. Zhang M, Davies TC, Xie S. Effectiveness of robot-assisted therapy on ankle rehabilitation-a systematic. *J Neuroeng Rehabil.* 2013;10:1
37. Yang ZQ. Analysis on state of the art of upper limb rehabilitation robots. *Robot.* 2013;35:630-40
38. Lynch CL, Popovic MR. Functional electrical stimulation. *IEEE Control Syst Mag.* 2008;28(2):40-50
39. Chae J, Sheffler L, Knutson J. Neuromuscular electrical stimulation for motor restoration in hemiplegia. *Top Stroke Rehabil.* 2008;15(5):412-26
40. Hara Y. Rehabilitation with functional electrical stimulation in stroke patients. *Int J Phys Med Rehabil.* 2013;1(6):147
41. Joa KL, Han YH, Mun CW, et al. Evaluation of the brain activation induced by functional electrical stimulation and voluntary contraction using functional magnetic resonance imaging. *J Neuroeng Rehabil.* 2012;9:48
42. Bastani A, Jaberzadeh S. Does anodal transcranial direct current stimulation enhance excitability of the motor cortex and motor function in healthy individuals and subjects with stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clin Neurophysiol.* 2012 Apr;123(4):644-57.
43. Bindman LJ, Lippold OJ, Redfearn JW. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat during current flow and in the production of longlasting after-effects. *Journal of Physiology.* 1964;172(3): 369-82.
44. Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, Fink GR. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. *Neurorehabilitation and Neural Repair.* 2009;23(7):641-56
45. Purpura DP, McMurtry JG. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *Journal of Neurophysiology.* 1965;28(1):166-85
46. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology.* 2001;57:1899-901
47. Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Journal of Physiology.* 2003;114:600-4
48. Bikson M, Name A, Rahman A. Origins of specificity during tDCS: anatomical, activity-selective, and input-bias mechanisms. *Frontiers in Human Neuroscience.* 2013;7:688. [1662-5161: (Electronic)]
49. SPREAD Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion. *cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento.* VIII edizione. 2016
50. Cowles T, Clark A, Mares K, et al. Observation-to-imitate plus practice could add little to physical therapy benefits within 31 days of stroke: translational randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2013;27:173-82
51. Lee D, Roh H, Park J, Lee S, Han S. Drinking behavior training for stroke patients using action observation and practice of upper limb function. *J Phys Ther Sci.* 2013;25:611-4.
52. Sale P, Ceravolo MG, Franceschini M. Action observation therapy in the subacute phase promotes dexterity recovery in right-hemisphere stroke patients. *Biomed Res Int.* 2014;457538.
53. Harmsen WJ, Bussmann JB, Selles RW, Hurkmans HL, Ribbers GM. A mirror therapy-based action observa-

- tion protocol to improve motor learning after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29:509–16.
54. Kim E, Kim K. Effects of purposeful action observation on kinematic patterns of upper extremity in individuals with hemiplegia. *J Phys Ther Sci*. 2015;27:1809–11
 55. Fu J, Zeng M, Shen F, Cui Y, Zhu M, Gu X, Sun Y. Effects of action observation therapy on upper extremity function, daily activities and motion evoked potential in cerebral infarction patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Oct;96(42):e8080
 56. Iosa M, Morone G, Ragaglini M.R, Fusco A, Paolucci S. Motor strategies and bilateral transfer in sensorimotor learning of patients with subacute stroke and healthy subjects. A randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013 Jun;49(3):291–9.
 57. Ausenda CD, Togni G, Biffi M, Morlacchi S, Corrias M, Cristoforetti G. A New Idea for Stroke Rehabilitation: Bilateral Transfer Analysis from Healthy Hand to the Paretic One with a Randomized and Controlled Trial. *Int J Phys Med Rehabil*. 2014
 58. Pandian S, Arya KN, Kumar D. Effect of motor training involving the less-affected side (MTLA) in post-stroke subjects: a pilot randomized controlled trial. *Top Stroke Rehabil*. 2015 Oct;22(5):357–67
 59. Sainsburg RL, Maenza C, Winstein C, Goad D. Motor Lateralization Provides a Foundation for Predicting and Treating Non-paretic Arm Motor Deficits in Stroke. *Adv Exp Med Biol*. 2016;957:257–72.
 60. Cordo P, Wolf S, Lou JS, Bogey R, Stevenson M, Hayes J, Roth E. Treatment of Severe Hand Impairment Following Stroke by Combining Assisted Movement, Muscle Vibration, and Biofeedback. *J Neurol Phys Ther*. 2013 Dec;37(4):194–203
 61. Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Hino T, Miyai I. Near-infrared Spectroscopy-mediated Neurofeedback Enhances Efficacy of MotorImagery -based Training in Post-stroke Victims: A Pilot Study. *Stroke*. 2013;44:1091–98
 62. Durham KE, Sackley CM, Wright CC, Wing CC, Wing AM, Edwards MG, van Vliet P. Attentional focus of feedback for improving performance of reach-to-grasp after stroke: a randomised crossover study. *Physiotherapy*. 2014 Jun;100(2):108–15.
 63. Kiper P, Agostini M, Luque-Moreno C, Tonin P, Turolla A. Reinforced Feedback in Virtual Environment for Rehabilitation of Upper Extremity Dysfunction after Stroke: Preliminary Data from a Randomized Controlled Trial. *Biomed Res Int*. 2014;2014:752128.
 64. Popovic MD, Kostic MD, Rodic SZ, Konstantinovic LM. Feedback-Mediated Upper Extremities Exercise: Increasing Patient Motivation in Post-stroke Rehabilitation. *Biomed Res Int*. 2014;2014:520374.
 65. Rayegani SM, Raeissadat SA, Sedighipour L, Mohammad Rezazadeh I, Bahrami MH, Eliaspour D, Khosrawi S. Effect of Neurofeedback and Electromyographic-Biofeedback Therapy on Improving Hand Function in Stroke Patients. *Top Stroke Rehabil*. 2014 Mar-Apr;21(2):137–51.
 66. Tedim Cruz V, Bento V, Ruano L, Dieteren Ribeiro D, Fonta'o L, Mateus C, Barreto R, Colunas M, Alves A, Cruz B, Branco C, Rocha NP, Coutinho P. Motor task performance under vibratory feedback early poststroke: single center, randomized, cross-over, controlled clinical trial. *Sci Rep*. 2014 Jul 11;4:5670.
 67. Chen JL, Fujii S, Schlaug G. The use of augmented auditory feedback to improve arm reaching in stroke: a case series. *Disabil Rehabil*. 2016;38(11):1115–24.
 68. Valdés BA, Schneider AN, Van der Loos HFM. Reducing Trunk Compensation in Stroke Survivors: A Randomized Crossover Trial Comparing Visual vs. Force Feedback Modalities. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017 Oct;98(10):1932–40.
 69. Takebayashi T, Koyama T, Amano S, Hanada K, Tabusadanl M, Hosomi M, Marumoto K, Takashi K, Domen K. A 6-month follow-up after constraint-induced movement therapy with and without transfer package for patients with hemiparesis after stroke: a pilot quasi-randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2013 May;27(5):418–26.
 70. Bang DH, Shin WS, Choi HS. Effects of modified constraint-induced movement therapy combined with trunk restraint in chronic stroke: A double-blinded randomized controlled pilot trial. *NeuroRehabilitation*. 2015;37(1):131–7.
 71. Batool S, Soomro N, Amjad F, Fauz R. To compare the effectiveness of constraint induced movement therapy versus motor relearning programme to improve motor function of hemiplegic upper extremity after stroke. *Pak J Med Sci*. 2015 Sep-Oct;31(5):1167–71.
 72. Park JH. The effects of modified constraint-induced therapy combined with mental practice on patients with chronic stroke. *J Phys Ther Sci*. 2015 May;27(5):1585–8.
 73. Thrane G, Askim T, Stock R, Indredavik B, Gjone R, Erichsen A, Anke A. Efficacy of Constraint-Induced Movement Therapy in Early Stroke Rehabilitation: A Randomized Controlled Multisite Trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015 Jul;29(6):517–25.
 74. Bang DH. Effect of Modified Constraint-Induced Movement Therapy Combined with Auditory Feedback for Trunk Control on Upper Extremity in Subacute Stroke Patients with Moderate Impairment: Randomized Controlled Pilot Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Jul;25(7):1606–12.
 75. Liu KPY, Balderi K, Leung TLF, Yue ASY, Lam NCW, Cheung JTY, Fong SSM, Sum CMW, Bissett M, Rye R, Mok VCT. A randomized controlled trial of self-regulated modified constraint induced movement therapy in subacute stroke patients. *Eur J Neurol*. 2016 Aug;23(8):1351–60.
 76. Yadav RK, Sharma R, Borah D, Kothari SY. Efficacy of Modified Constraint Induced Movement Therapy in the Treatment of Hemiparetic Upper Limb in Stroke Patients: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Diagn Res*. 2016 Nov;10(11):YC01–YC05.
 77. Bang DH, Shin WS, Choi HS. Effects of modified constraint-induced movement therapy with trunk restraint in early stroke patients: A single-blinded, randomized, controlled, pilot trial. *NeuroRehabilitation*. 2018;42(1):29–35.
 78. Doussoulain A, Rivas C, Rivas R, Saiz J. Effects of modified constraint-induced movement therapy in the recovery of upper extremity function affected by a stroke: a single-blind randomized parallel trial-comparing group versus individual intervention. *Int J Rehabil Res*. 2018 Mar;41(1):35–40.
 79. Kaura S, Walia S, Shrivastav AK, Noohu M.M. Effectiveness of voluntary restraint in comparison to modified constraint-induced movement therapy in people with chronic stroke. *Physiother Pract Res*. 2018; 39(1):45–51.
 80. Stock R, Thrane G, Anke A, Gjone R, Askim T. Early versus late-applied constraint-induced movement therapy: A multisite, randomized controlled trial with a 12-month follow-up. *Physiother Res Int*. 2018 Jan;23(1).
 81. Invernizzi M, Negrini S, Carda S, Lanzotti L, Cisari C, Baricich A. The value of adding mirror therapy for upper limb motor recovery of subacute stroke patients: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013 Jun;49(3):311–7.
 82. Radajewska A, Opara J.A, Kucio C, Blaszczynszyn M, Mehlich K, Szczygiel J. The effects of mirror therapy on arm and hand function in subacute stroke in patients. *Int J Rehabil Res*. 2013 Sep;36(3):268–74.
 83. Wu CY, Huang PC, Chen YT, Lin KC, Yang HW. Effects of Mirror Therapy on Motor and Sensory Recovery in Chronic Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013 Jun;94(6):1023–30.
 84. Lin KC, Huang PC, Chen YT, Wu CY, Huang WL. Combining Afferent Stimulation and Mirror Therapy for Rehabilitating Motor Function, Motor Control, Ambulation, and Daily Functions After Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014 Feb;28(2):153–62.
 85. Samuelkamaleshkumar S, Reetha-

- janetsureka S, Pauljebaraj P, Bright Benshamir B, Padankatti SM, David JA. Mirror Therapy Enhances Motor Performance in the Paretic Upper Limb After Stroke: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Nov;95(11):2000-5.
86. Selles RW, Michielsen ME, Bussmann JBJ, Stam HJ, Hurkmans HL, Heijen I, de Groot D, Ribbers GM. Effects of a Mirror-Induced Visual Illusion on a Reaching Task in Stroke Patients: Implications for Mirror Therapy Training. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014 Sep;28(7):652-9.
87. Arya KN, Pandian S, Kumar D, Puri V. Task-Based Mirror Therapy Augmenting Motor Recovery in Poststroke Hemiparesis: A Randomized Controlled Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Aug;24(8):1738-48.
88. Lee Y, Lin K, Wu C, Liao C, Lin J, Chen C. Combining afferent stimulation and mirror therapy for improving muscular, sensorimotor, and daily functions after chronic stroke: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2015 Oct;94(10 Suppl 1):859-68.
89. Mirela Cristina L, Matei D, Ignat B, Popescu C.D. Mirror therapy enhances upper extremity motor recovery in stroke patients. *Acta Neurol Belg*. 2015 Dec;115(4):597-603.
90. Park Y, Chang M, Kim KM, An DH. The effects of mirror therapy with tasks on upper extremity function and self-care in stroke patients. *J Phys Ther Sci*. 2015 May;27(5):1499-501.
91. Amasyali SY, Yaliman A. Comparison of the effects of mirror therapy and electromyography-triggered neuromuscular stimulation on hand functions in stroke patients: a pilot study. *Int J Rehabil Res*. 2016 Dec;39(4):302-307.
92. Colomer C, Noé E, Llorens R. Mirror therapy in chronic stroke survivors with severely impaired upper limb function: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016 Jun;52(3):271-8.
93. Pervane Vural S, Nakipoglu Yuzer GF, Sezgin Ozcan D, Demir Ozbudak S, Ozgirgin N. The Effects of Mirror Therapy in Stroke Patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1: A Randomized Controlled Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016 Apr;97(4):575-81.
94. Rodriguez LC, Farias NC, Gomes RP, Michaelsen SM. Feasibility and effectiveness of adding object-related bilateral symmetrical training to mirror therapy in chronic stroke: A randomized controlled pilot study. *Physiother Theory Pract*. 2016;32(2):83-91.
95. Schick T, Schlake HP, Kallusky J, Hohlfeld G, Steinmetz M, Tripp F, Krakow K, Pinter M, Dohle C. Synergy effects of combined multichannel EMG-triggered electrical stimulation and mirror therapy in subacute stroke patients with severe or very severe arm/hand paresis. *Restor Neurol Neurosci*. 2017;35(3):319-32.
96. Chan WC, Au-Yeung SSY. Recovery in the Severely Impaired Arm Post-stroke after Mirror Therapy – a Randomized Controlled Study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2018 Aug;97(8):572-77.
97. Sin H, Lee G. Additional virtual reality training using Xbox Kinect in stroke survivors with hemiplegia. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013 Oct;92(10):871-80.
98. Suburamanian SK, Lourenço CB, Chilingaryan G, Sveistrup H, Levin MF. Arm Motor Recovery Using a Virtual Reality Intervention in Chronic Stroke: Randomized Control Trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013 Jan;27(1):13-23.
99. Turolla A, Dam M, Ventura L, Tonin P, Agostini M, Zucconi C, Kiper P, Cagnin A, Piron L. Virtual reality for the rehabilitation of the upper limb motor function after stroke: a prospective controlled trial. *J Neuroeng Rehabil*. 2013 Aug 1;10:85.
100. Kottink AI, Prange GB, Krabben T, Rietman JS, Buurke JH. Gaming and Conventional Exercises for Improvement of Arm Function After Stroke: A Randomized Controlled Pilot Study. *Games Health J*. 2014 Jun;3(3):184-91.
101. Rand D, Givon N, Weingarden H, Nota A, Zeilig G. Eliciting Upper Extremity Purposeful Movements Using Video Games: A Comparison With Traditional Therapy for Stroke Rehabilitation. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014 Oct;28(8):733-9.
102. Shin JH, Ryu H, Jang SH. A task-specific interactive game-based virtual reality rehabilitation system for patients with stroke: a usability test and two clinical experiments. *J Neuroeng Rehabil*. 2014 Mar 6;11:32.
103. Thielbar KO, Lord TJ, Fischer HC, Lazarro EC, Barth KC, Stoykov ME, Triandafilou KM, Kamper DG. Training finger individuation with a mechatronic-virtual reality system leads to improved fine motor control post-stroke. *J Neuroeng Rehabil*. 2014 Dec 26;11:171.
104. Yin CW, Sien NY, Ying LA, Chung SF, Tan May Leng D. Virtual reality for upper extremity rehabilitation in early stroke: a pilot randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2014 Nov;28(11):1107-14.
105. da Silva Ribeiro NM, Ferraz DD, Pedreira É, Pinheiro Í, da Silva Pinto AC, Neto MG, Dos Santos LR, Pozzato MG, Pinho RS, Masruha MR. Virtual rehabilitation via Nintendo Wii® and conventional physical therapy effectively treat post-stroke hemiparetic patients. *Top Stroke Rehabil*. 2015 Aug;22(4):299-305.
106. Shin JH, Bog Park S, Ho Jang S. Effects of game-based virtual reality on health-related quality of life in chronic stroke patients: a randomized, controlled study. *Comput Biol Med*. 2015 Aug;63:92-8.
107. Brunner I, Skouen JS, Hofstad H, Aßmus J, Becker F, Pallesen H, Thijs L, Verheyden G. Is upper limb virtual reality training more intensive than conventional training for patients in the subacute phase after stroke? An analysis of treatment intensity and content. *BMC Neurol*. 2016 Nov 11;16(1):219.
108. Kong KH, Loh YJ, Thia E, Chai A, Ng CY, Soh YM, Toh S, Tjan SY. Efficacy of a Virtual Reality Commercial Gaming Device in Upper Limb Recovery after Stroke: A Randomized, Controlled Study. *Top Stroke Rehabil*. 2016 Oct;23(5):333-40.
109. Lee S, Kim Y, Lee BH. Effect of Virtual Reality-based Bilateral Upper Extremity Training on Upper Extremity Function after Stroke: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Occup Ther Int*. 2016 Dec;23(4):357-68.
110. Shin JH, Kim MY, Lee JY, Jeon YJ, Kim S, Lee S, Seo B, Choi Y. Effects of virtual reality-based rehabilitation on distal upper extremity function and health-related quality of life: a single-blinded, randomized controlled trial. *J Neuroeng Rehabil*. 2016 Feb 24;13:17.
111. Saposnik G, Cohen L.G, Mamdani M, Pooyania S, Ploughman M, Cheung D, Shaw J, Hall J, Nord P, Dukelow Sean, Nilanont Y, De los Rios F, Olmos L, Levin M, Teasell R, Cohen A, Thorpe K, Laupacis A, Bayley M. Efficacy and safety of non-immersive virtual reality exercising in stroke rehabilitation (EVREST): a randomised, multicentre, single-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016 Sep;15(10):1019-27.
112. Adie K, Schofield C, Berrow M, Wingham J, Humphries J, Pritchard C, James M, Allison R. Does the use of Nintendo Wii Sports™ improve arm function? Trial of Wii™ in Stroke: A randomized controlled trial and economics analysis. *Clin Rehabil*. 2017 Feb;31(2):173-85.
113. Brunner I, Skouen JS, Hofstad H, Aßmus J, Becker F, Sanders AM, Pallesen H, Kristensen Q, Michielsen M, Thijs L, Verheyden G. Virtual Reality Training for Upper Extremity in Subacute Stroke (VIRTUES). A multicenter RCT. *Neurology*. 2017 Dec 12;89(24):2413-21.
114. Cannell J, Jovic E, Rathjen A, Lane K, Tyson AM, Callisaya ML, Smith ST, Ahuja KD, Bird ML. The efficacy of interactive, motion capture-based rehabilitation on functional outcomes in an inpatient stroke population: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2018 Feb;32(2):191-200.
115. Choi YH, Paik NJ. Mobile Game-based Virtual Reality Program for Upper Extremity Stroke Rehabilitation. *J Vis Exp*. 2018 Mar 8;(133)

116. Kim WS, Cho S, Park SH, Lee JY, Kwon SY, Paik NJ. A low cost kinect-based virtual rehabilitation system for inpatient rehabilitation of the upper limb in patients with subacute stroke. A randomized, double-blind, sham-controlled pilot trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun;97(25):e11173.
117. Brokaw EB, Nichols D, Holley RJ, Lum PS. Robotic therapy provides a stimulus for upper limb motor recovery after stroke that is complementary to and distinct from conventional therapy. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014 May;28(4):367-76.
118. Hesse S, Heß A, Werner CC, Kabbert N, Buschfort R. Effect on arm function and cost of robot-assisted group therapy in subacute patients with stroke and a moderately to severely affected arm: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2014 Jul;28(7):637-47.
119. Klamroth-Marganska V, Blanco J, Campen K, Curt A, Dietz V, Ettlin T, Felder M, Fellinghauer B, Guidali M, Kollmar A, Luft A, Nef T, Schuster-Amft C, Stahel W, Riener R. Three-dimensional, task-specific robot therapy of the arm after stroke: a multicentre, parallel-group randomised trial. *Lancet Neurol*. 2014 Feb;13(2):159-66.
120. Lemmens RJ, Timmermans AA, Janssen-Potten YJ, Pulles SA, Geers RP, Bakx WG, Smeets RJ, Seelen HA. Accelerometry measuring the outcome of robot-supported upper limb training in chronic stroke: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2014 May 13;9(5):e96414.
121. Masiero S, Armani M, Ferlini G, Rosati G, Rossi A. Randomized trial of a robotic assistive device for the upper extremity during early inpatient stroke rehabilitation. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014 May;28(4):377-86.
122. Sale P, Franceschini M, Mazzoleni S, Palma E, Agosti M, Posteraro F. Effects of upper limb robot-assisted therapy on motor recovery in subacute stroke patients. *J Neuroeng Rehabil*. 2014 Jun 19;11:104.
123. Sale P, Mazzoleni S, Lombardi V, Galafate D, Massimiani MP, Posteraro F, Damiani C, Franceschini M. Recovery of hand function with robot-assisted therapy in acute stroke patients: a randomized-controlled trial. *Int J Rehabil Res*. 2014 Sep;37(3):236-42.
124. Timmermans AA, Lemmens RJ, Monfrance M, Geers RP, Bakx W, Smeets RJ, Seelen HA. Effects of task-oriented robot training on arm function, activity, and quality of life in chronic stroke patients: a randomized controlled trial. *J Neuroeng Rehabil*. 2014 Mar 31;11:45.
125. McCabe J, Monkiewicz M, Holcomb J, Pundik S, Daly JJ. Comparison of robotics, functional electrical stimulation, and motor learning methods for treatment of persistent upper extremity dysfunction after stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Jun;96(6):981-90.
126. Susanto EA, Tong RK, Ockenfeld C, Ho NS. Efficacy of robot-assisted fingers training in chronic stroke survivors: a pilot randomized-controlled trial. *J Neuroeng Rehabil*. 2015 Apr 25;12:42.
127. Lee KW, Kim SB, Lee JH, Lee SJ, Yoo SW. Effect of Upper Extremity Robot-Assisted Exercise on Spasticity in Stroke Patients. *Ann Rehabil Med*. 2016 Dec;40(6):961-71.
128. Tavecchia G, Borboni A, Salvi L, Mulè C, Fogliarini S, Villafañe JH, Casale R. Efficacy of robot-assisted rehabilitation for the functional recovery of the upper limb in post-stroke patients: a randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016 Dec;52(6):767-73.
129. Rowe JB, Chan V, Ingemanson ML, Cramer SC, Wolbrecht ET, Reinkensmeyer DJ. Robotic Assistance for Training Finger Movement Using a Hebbian Model: A Randomized Controlled Trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017 Aug;31(8):769-80.
130. Vanoglio F, Bernocchi P, Mulè C, Garofali F, Mora C, Tavecchia G, Scalvini S2, Luisa A. Feasibility and efficacy of a robotic device for hand rehabilitation in hemiplegic stroke patients: a randomized pilot controlled study. *Clin Rehabil*. 2017 Mar;31(3):351-60.
131. Villafañe JH, Tavecchia G, Galeri S, Bisolotti L, Mullè C, Imperio G, Valdes K, Borboni A, Negrini S. Efficacy of Short-Term Robot-Assisted Rehabilitation in Patients With Hand Paralysis After Stroke: A Randomized Clinical Trial. *Hand (N Y)*. 2018 Jan;13(1):95-102.
132. Boyaci A, Topuz O, Alkan H, Ozgen M, Sarsan A, Yildiz N, Ardıc F. Comparison of the effectiveness of active and passive neuromuscular electrical stimulation of hemiplegic upper extremities: a randomized, controlled trial. *Int J Rehabil Res*. 2013 Dec;36(4):315-22.
133. de Jong LD, Dijkstra PU, Gerritsen J, Geurts AC, Postema K. Combined arm stretch positioning and neuromuscular electrical stimulation during rehabilitation does not improve range of motion, shoulder pain or function in patients after stroke: a randomised trial. *J Physiother*. 2013 Dec;59(4):245-54.
134. Hara Y, Obayashi S, Tsujiuchi K, Muraoka Y. The effects of electromyography-controlled functional electrical stimulation on upper extremity function and cortical perfusion in stroke patients. *Clin Neurophysiol*. 2013 Oct;124(10):2008-15.
135. Karakus D, Ersöz M, Koyuncu G, Türk D, Şaşmaz F.M, Akyüz M. Effects of Functional Electrical Stimulation on Wrist Function and Spasticity in Stroke: A Randomized Controlled Study. *Turk J Phys Med Rehab*. 2013;59:97-102.
136. Thorsen R1, Cortesi M, Jonsdottir J, Carpinella I, Morelli D, Casiraghi A, Puglia M, Diverio M, Ferrarin M. Myoelectrically driven functional electrical stimulation may increase motor recovery of upper limb in poststroke subjects: a randomized controlled pilot study. *J Rehabil Res Dev*. 2013;50(6):785-94.
137. Gharib NM, Aboumoussa AM, Elowishy AA, Rezk-Allah SS, Yousef FS. Efficacy of electrical stimulation as an adjunct to repetitive task practice therapy on skilled hand performance in hemiparetic stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2015 Apr;29(4):355-64.
138. Hu XL, Tong RK, Ho NS, Xue JJ, Rong W, Li LS. Wrist Rehabilitation Assisted by an Electromyography-Driven Neuromuscular Electrical Stimulation Robot After Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015 Sep;29(8):767-76.
139. Kim JH, Lee BH. Mirror Therapy Combined With Biofeedback Functional Electrical Stimulation for Motor Recovery of Upper Extremities After Stroke: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Occup Ther Int*. 2015 Jun;22(2):51-60.
140. McCabe J, Monkiewicz M, Holcomb J, Pundik S, Daly JJ. Comparison of robotics, functional electrical stimulation, and motor learning methods for treatment of persistent upper extremity dysfunction after stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Jun;96(6):981-90.
141. Jang YY, Kim TH, Lee BH. Effects of Brain-Computer Interface-controlled Functional Electrical Stimulation Training on Shoulder Subluxation for Patients with Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Occup Ther Int*. 2016 Jun;23(2):175-85.
142. Kim SH, Park JH, Jung MY, Yoo EY. Effects of Task-Oriented Training as an Added Treatment to Electromyogram-Triggered Neuromuscular Stimulation on Upper Extremity Function in Chronic Stroke Patients. *Occup Ther Int*. 2016 Jun;23(2):165-74.
143. Knutson JS, Gunzler DD, Wilson RD, Chae J. Contralaterally Controlled Functional Electrical Stimulation Improves Hand Dexterity in Chronic Hemiparesis: A Randomized Trial. *Stroke*. 2016 Oct;47(10):2596-602.
144. Wilson RD, Page SJ, Delahanty M, Knutson JS, Gunzler DD, Sheffler LR, Chae J. Upper-Limb Recovery After Stroke: A Randomized Controlled Trial Comparing EMG-Triggered, Cyclic, and Sensory Electrical Stimulation. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016 Nov;30(10):978-87.
145. Carda S, Biasucci A, Maesani A, Ionta S, Moncharmont J, Clarke S, Murray MM, Millán JDR. Electrically Assisted Movement Therapy in Chronic Stroke Patients With Severe Upper Limb Paresis: A Pilot, Single-Blind, Randomized Crossover Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017 Aug;98(8):1628-1635.e2.

146. Chuang LL, Chen YL, Chen CC, Li YC, Wong AM, Hsu AL, Chang YJ. Effect of EMG-triggered neuromuscular electrical stimulation with bilateral arm training on hemiplegic shoulder pain and arm function after stroke: a randomized controlled trial. *J Neuroeng Rehabil*. 2017 Nov 28;14(1):122.
147. Hochsprung A, Domínguez-Matito A, López-Hervás A, Herrera-Monge P, Moron-Martin S, Ariza-Martínez C, Granja-Domínguez A, Heredia-Rizo AM. Short- and medium-term effect of kinesio taping or electrical stimulation in hemiplegic shoulder pain prevention: A randomized controlled pilot trial. *NeuroRehabilitation*. 2017;41(4):801-10.
148. Jeon S, Kim Y, Jung K, Chung Y. The effects of electromyography-triggered electrical stimulation on shoulder subluxation, muscle activation, pain, and function in persons with stroke: A pilot study. *NeuroRehabilitation*. 2017; 40(1):69-75.
149. Jonsdottir J, Thorsen R, Aprile I, Galeri S, Spannocchi G, Beghi E, Bianchi E, Montesano A, Ferrarin M. Arm rehabilitation in post stroke subjects: A randomized controlled trial on the efficacy of myoelectrically driven FES applied in a task-oriented approach. *PLoS One*. 2017 Dec 4;12(12):e0188642.
150. Marquez-Chin C, Bagher S, Zivanovic V, Popovic MR. Functional electrical stimulation therapy for severe hemiplegia: Randomized control trial revisited. *Can J Occup Ther*. 2017 Apr;84(2):87-97.
151. Nakipoğlu Yuzer GF, Köse Dönmez B, Özgür N. A Randomized Controlled Study: Effectiveness of Functional Electrical Stimulation on Wrist and Finger Flexor Spasticity in Hemiplegia. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Jul;26(7):1467-1471.
152. Tosun A, Türe S, Askin A, Yardimci EU, Demirdal SU, Kurt Incesu T, Tosun O, Kocyigit H, Akhan G, Gelal FM. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and neuromuscular electrical stimulation on upper extremity motor recovery in the early period after stroke: a preliminary study. *Top Stroke Rehabil*. 2017 Jul;24(5):361-67.
153. Ochi M, Saeki S, Oda T, Matsushima Y, Hachisuka K. Effects of anodal and cathodal transcranial direct current stimulation combined with robotic therapy on severely affected arms in chronic stroke patients. *J Rehabil Med*. 2013 Feb;45(2):137-40.
154. Wu D, Qian L, Zorowitz RD, Zhang L, Qu Y, Yuan Y. Effects on decreasing upper-limb poststroke muscle tone using transcranial direct current stimulation: a randomized sham-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013 Jan; 94(1):1-8.
155. Au-Yeung SS, Wang J, Chen Y, Chua E. Transcranial direct current stimulation to primary motor area improves hand dexterity and selective attention in chronic stroke. *Am J Phys Med Rehabil*. 2014 Dec;93(12):1057-64.
156. Fusco A, Assenza F, Iosa M, Izzo S, Altavilla R, Paolucci S, Vernieri F. The ineffective role of cathodal tDCS in enhancing the functional motor outcomes in early phase of stroke rehabilitation: an experimental trial. *Biomed Res Int*. 2014;2014:547290.
157. Fusco A, Iosa M, Venturiero V, De Angelis D, Morone G, Maglione L, Bragoni M, Coiro P, Pratesi L, Paolucci S. After vs. priming effects of anodal transcranial direct current stimulation on upper extremity motor recovery in patients with subacute stroke. *Restor Neurol Neurosci*. 2014;32(2):301-12.
158. Lee SJ, Chun MH. Combination transcranial direct current stimulation and virtual reality therapy for upper extremity training in patients with subacute stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Mar;95(3):431-8.
159. Viana RT, Laurentino GE, Souza RJ, Fonseca JB, Silva Filho EM, Dias SN, Teixeira-Salmela LF, Monte-Silva KK. Effects of the addition of transcranial direct current stimulation to virtual reality therapy after stroke: a pilot randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation*. 2014;34(3):437-46.
160. Wang QM, Cui H, Han SJ, Black-Schaffer R, Volz MS, Lee YT, Herman S, Latif LA, Zafonte R, Fregni F. Combination of transcranial direct current stimulation and methylphenidate in subacute stroke. *Neurosci Lett*. 2014 May 21;569:6-11.
161. Ang KK, Guan C, Phua KS, Wang C, Zhao L, Teo WP, Chen C, Ng YS, Chew E. Facilitating effects of transcranial direct current stimulation on motor imagery brain-computer interface with robotic feedback for stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Mar;96(3 Suppl):S79-87.
162. Sattler V, Acket B, Raposo N, Albuher JF, Thalamos C, Loubinoux I, Chollet F, Simonetta-Moreau M. Anodal tDCS Combined With Radial Nerve Stimulation Promotes Hand Motor Recovery in the Acute Phase After Ischemic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015 Sep;29(8):743-54.
163. Triccas LT, Burridge JH, Hughes A, Verheyden G, Desikan M, Rothwell J. A double-blinded randomised controlled trial exploring the effect of anodal transcranial direct current stimulation and uni-lateral robot therapy for the impaired upper limb in sub-acute and chronic stroke. *NeuroRehabilitation*. 2015;37(2):181-91.
164. Allman C, Amadi U, Winkler AM, Wilkins L, Filippini N, Kischka U, Stagg CJ, Johansen-Berg H. Ipsilesional anodal tDCS enhances the functional benefits of rehabilitation in patients after stroke. *Sci Transl Med*. 2016 Mar 16;8(330):330re1.
165. Del Felice A, Daloli V, Masiero S, Mangano P. Contralesional Cathodal versus Dual Transcranial Direct Current Stimulation for Decreasing Upper Limb Spasticity in Chronic Stroke Individuals: A Clinical and Neurophysiological Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Dec;25(12):2932-41.
166. Ilić NV, Dubljanin-Raspopović E, Nedeljković U, Tomanović-Vujanović S, Milanović SD, Petronić-Marković I, Ilić TV. Effects of anodal tDCS and occupational therapy on fine motor skill deficits in patients with chronic stroke. *Restor Neurol Neurosci*. 2016 Nov 22;34(6):935-45.
167. Mortensen J, Figlewski K, Andersen H. Combined transcranial direct current stimulation and home-based occupational therapy for upper limb motor impairment following intracerebral hemorrhage: a double-blind randomized controlled trial. *Disabil Rehabil*. 2016;38(7):637-43.
168. Rocha S, Silva E, Foerster Á, Wiesiolek C, Chagas AP, Machado G, Baltar A, Monte-Silva K. The impact of transcranial direct current stimulation (tDCS) combined with modified constraint-induced movement therapy (mCIMT) on upper limb function in chronic stroke: a double-blind randomized controlled trial. *Disabil Rehabil*. 2016;38(7):653-60.
169. Straudi S, Fregni F, Martinuzzi C, Pavarelli C, Salvioli S, Basaglia N. tDCS and Robotics on Upper Limb Stroke Rehabilitation: Effect Modification by Stroke Duration and Type of Stroke. *Biomed Res Int*. 2016;2016:5068127.
170. Figlewski K, Blicher JU, Mortensen J, Severinsen KE, Nielsen JF, Andersen H. Transcranial Direct Current Stimulation Potentiates Improvements in Functional Ability in Patients With Chronic Stroke Receiving Constraint-Induced Movement Therapy. *Stroke*. 2017 Jan;48(1):229-32.
171. Koh CL, Lin JH, Jeng JS, Huang SL, Hsieh CL. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation With Sensory Modulation on Stroke Motor Rehabilitation: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017 Dec;98(12):2477-2484.
172. Mazzoleni S, Tran VD, Iardella L, Dario P, Posteraro F. Randomized, sham-controlled trial based on transcranial direct current stimulation and wrist robot-assisted integrated treatment on subacute stroke patients: Intermediate results. *IEEE Int Conf Rehabil Robot*. 2017 Jul;2017:555-60.
173. Rabadi MH, Aston CE. Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Severely Affected Arm-Hand Motor Function in Patients After an Acute Ischemic Stroke: A Pilot Randomized Control Trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2017 Oct;96(10 Suppl 1):S178-S184.